

論文内容の要旨

Impact of *cyclooxygenase-2* 1195 G-carrier genotype associated with intestinal metaplasia and  
endoscopic findings based on Kyoto classification

*COX-2* 1195 G-carrier の *H.pylori* 陽性胃炎患者における腸上皮化生および京都分類による  
内視鏡所見との相関

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

研究生 小高 康裕

Digestion 第96巻 第3号 (2017) 掲載

## 【背景と目的】

胃癌の最大要因である *H.pylori* の除菌治療が保険適応となり、胃癌の罹患率は今後減少していくと考えられている。しかしながら、*H.pylori* 除菌後も胃癌は一定の割合で生じており、内視鏡的に診断が難しいとされる除菌後胃癌のハイリスク群の同定は重要な課題となっている。

一方、大腸腺腫、バレット食道、胃腺腫を含む前癌病変において、Cyclooxygenase-2 (COX-2) の発現が増加し、発癌の初期過程に関与している可能性が示唆されている。具体的には、COX-2 の過剰発現は、細胞増殖の増加、アポトーシスの抑制、血管新生を誘導することによって腫瘍の進展に寄与することが示されている。さらに COX-2 により合成された PGH2 を PGE2 に変換する microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) は、胃癌および消化管腫瘍において高レベルに発現しており、COX-2/mPGES-1 経路が炎症環境において癌の増殖を促進させることが示唆される。

また 2014 年に *H.pylori* 感染胃炎の客観的評価、胃癌の発生リスクの評価を内視鏡所見から診断する目的として、胃炎の京都分類が発表された。

そこで本研究では、COX-2 および mPGES-1 の genotype が、*H.pylori* 陽性胃炎の胃癌発生のハイリスク群として知られる腸上皮化生、胃粘膜萎縮などの組織学的所見および内視鏡的所見と関連しているかどうかを明らかにすることを目的とした。

## 【方法】

*H.pylori* 陽性患者 285 名を対象に検討を行った。*H. pylori* 感染の有無は、血清抗体価もしくは尿素呼気試験で判定した。COX-2 1195 A->G (rs 689466)、IL-1 $\beta$  511 T->C (rs 16944)、TNF- $\alpha$  308 G->A (rs 1800629)、mPGES-1 C->A (rs 2302821) の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) をそれぞれ設計し、患者血清もしくは胃生検標本から cDNA を抽出し測定した。また、すべての患者に対して上部消化管内視鏡検査を施行し、所見を retrospective に京都分類に基づいて atrophy, diffuse redness, patchy redness, spotty redness, enlarged fold, visibility of vascular pattern, intestinal metaplasia, mucosal swelling, swelling of area, xanthoma, nodularity を含む 19 項目で評価した。診断には 10 年以上の内視鏡経験のある消化器内科医師が行い、意見の相違があるときには、討議を行い決定した。病理組織学的な診断は updated Sydney system を用いて行った。

## 【結果】

京都分類に基づく内視鏡所見と各 genotype の相関関係の検討では、COX-2 1195 G-carrier genotype と内視鏡的腸上皮化生(p=0.027)および黄色腫(p=0.038)との間に有意な相関関係を認めた。IL-1 $\beta$  511 と内視鏡所見との間には有意な相関関係は認められなかった。一方で mPGES-1 AA genotype と endoscopic swelling of area との間には有意な相関関係が認められた(p=0.038)。

また、病理組織学的スコアと各 genotype との相関では、胃前庭部の病理組織学的腸上皮化生と *COX-2* 1195 G-carrier genotype との間には有意な相関関係を認めた( $p=0.009$ )。胃粘膜内炎症細胞浸潤と *IL-1 $\beta$*  511 genotype との間にも有意な相関関係を認めた(activity;  $p=0.031$ , inflammation;  $p=0.006$ )。 *mPGES-1* genotype と組織学的所見との間には有意な相関関係は得られなかった。

#### 【考察】

本研究では、*COX-2* 1195 G-carrier genotype と胃前庭部における腸上皮化生所見との相関を実証した。

胃粘膜の腸上皮化生には、転写因子である *Cdx2* が発現しており、*Cdx2* トランスジェニックマウスにおいては腸上皮化生が誘導され、さらに腸型胃癌が発生したことから、腸上皮化生は前癌病変として認識されている。

つまり、*COX-2* 1195 G-carrier genotype では、萎縮性胃炎・腸上皮化生、腺腫を介して多段階的に進行する腸型胃癌と関連することが示唆される。これは、*COX-2* 1195 AA genotype では、腸型胃癌と比較してびまん型胃癌と有意に関連したとする報告を説明することができる。

一方、*COX2*/*mPGES1* 経路が、炎症環境において癌増殖促進に関与していることが知られているが、*COX2* と *mPGES1* との間の誘導動態に違いがあり、発癌過程においては異なる役割を果たしている可能性があるため、本研究において *mPGES1* genotype が *H.pylori* 陽性胃炎の組織学的所見と相関しない理由を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

#### 【結論】

本研究は *H.pylori* 陽性胃炎患者において *COX-2* 1195 genotype が病理組織学的、内視鏡的に腸上皮化生と相関していることを初めて報告した。これは、*COX-2* 1195 genotype が *H.pylori* 陽性胃炎患者の胃癌リスクの評価に有用であることを示唆する。